

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 11 月 18 日 (18.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/099136 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 207/04, 403/12LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋 3 丁目  
1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006471

(22) 国際出願日: 2004 年 5 月 7 日 (07.05.2004)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中山 敦  
(NAKAYAMA, Atsushi) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江  
戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会  
社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 町永 信雄  
(MACHINAGA, Nobuo) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江  
戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会  
社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 米田 賀行  
(YONEDA, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江  
戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会  
社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 瀬戸口 正樹  
(SETOGUCHI, Masaki) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江  
戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会  
社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2003-131978 2003 年 5 月 9 日 (09.05.2003) JP

特願2003-144430 2003 年 5 月 22 日 (22.05.2003) JP

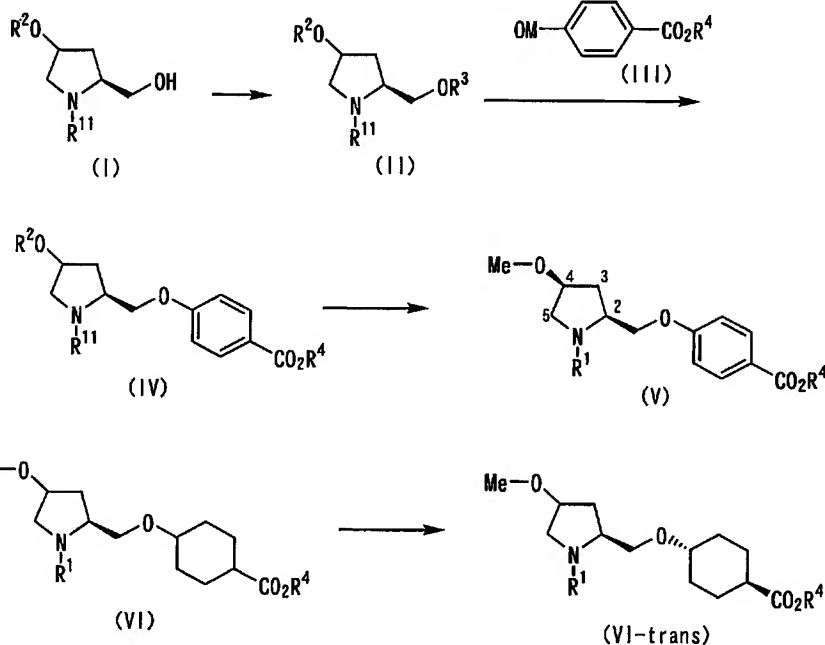
特願2003-209579 2003 年 8 月 29 日 (29.08.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一  
製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO.,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING PYRROLIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ピロリジン誘導体の製造方法



(57) Abstract: A process for industrially advantageously producing a 1,4-trans-cyclohexanecarboxylic acid derivative (1) which has excellent VLA-4 inhibitory activity and is safe; and an intermediate advantageous for the production process. The process comprises converting a compound represented by the formula (I) into a compound represented by the formula (VI) according to the following scheme.

[続葉有]



(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

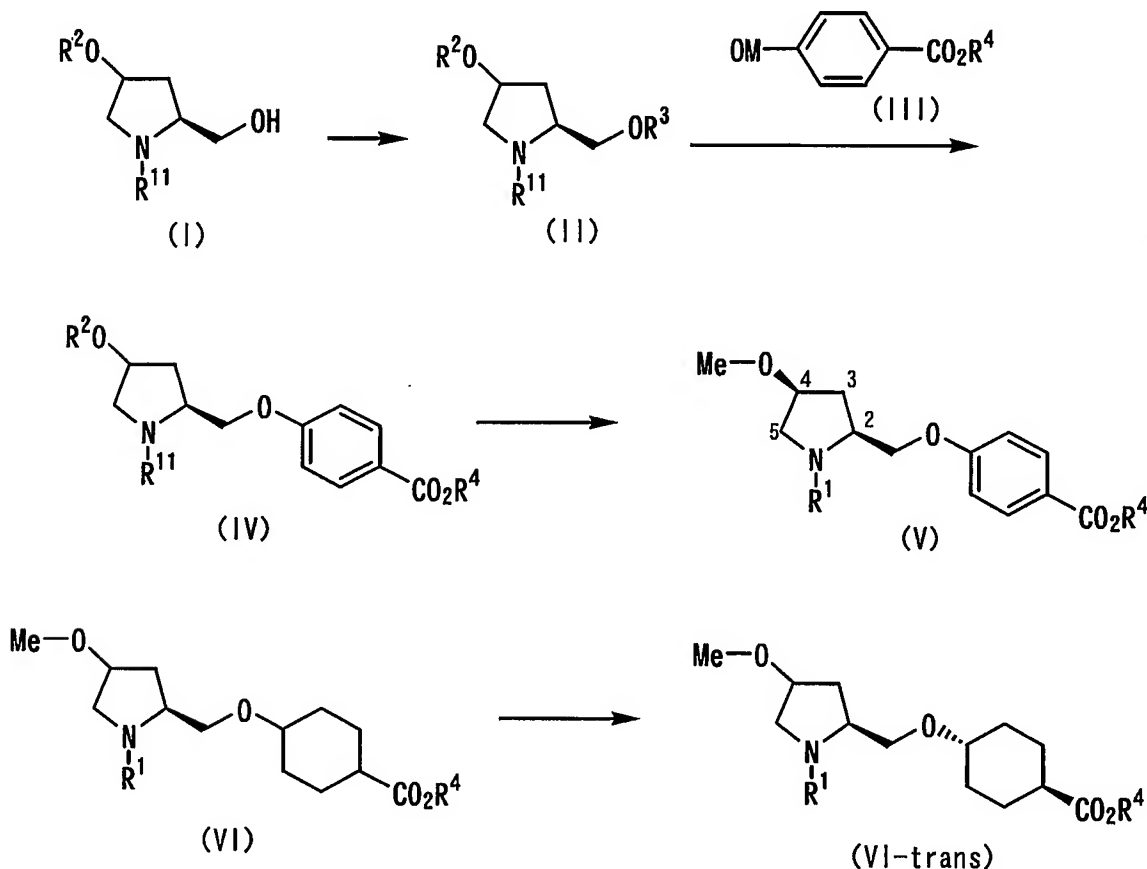
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、優れた V L A-4 阻害作用と安全性を有する 1, 4-トランスシクロヘキサンカルボン酸誘導体 (1) を得るために工業的に有利な製造方法およびその製造方法に有利な製造中間体を提供する。

すなわち、本発明は、下記に従って、式 (I) の化合物を式 (V I) の化合物に変換する方法に関する。



## 明 細 書

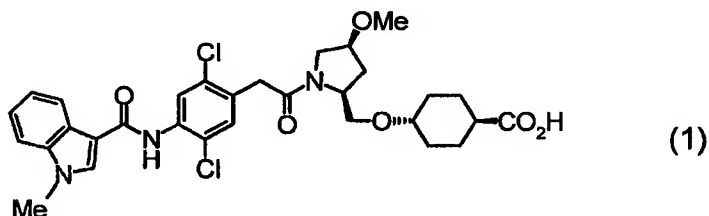
## ピロリジン誘導体の製造方法

## 5 技術分野

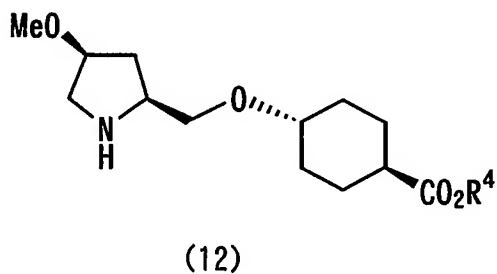
本発明は、優れたVLA-4阻害作用と安全性を有する化合物の製造中間体として有用な化合物の製造方法および新規有用中間体に関するものである。

## 背景技術

- 10 下記的一般式(1)で表わされる化合物は、優れたVLA-4阻害作用に基づく抗炎症作用を示し、かつ高い安全性を有する医薬品化合物として期待されている(国際公開第2002/053534号パンフレット)。



- 15 この化合物(1)の製造中間体として、下式の化合物(12) [化合物(VI-trans)]において、R<sup>1</sup>が水素原子である化合物]は重要である。



この化合物の従来の製造方法は、ヒドロキシプリンの一級の水酸基に光延反応によってメチルエーテル構造を形成し、さらにカルボン酸部分をヒドロキシメチル基に変換後、安息香酸単位を導入する。その後安息香酸部位ベンゼン環の還元

反応を行い、得られる、シス体が多い1, 4-シクロヘキサンカルボン酸エステル体を、エノラート経由の異性化反応を実施することによって合成されていた（国際公開第2002/053534号パンフレット）。

しかしながら、光延反応は爆発の危険性を伴うアゾ試薬を使用する必要がある  
5 り、また用いる試薬に由来する大量の不要物が生成するためこれらを除く精製工程が必要である等、大量合成時には難点がある。一方、ベンゼン環の還元反応においてはシス体が多く生成するため、トランス体を得るためには異性化工程が必要であった。しかしながら、この異性化反応工程に長時間を要していたため、異性化反応条件下においてエステルの加水分解反応が進行してカルボン酸が  
10 副生するため、カルボン酸を再度エステル化処理する必要が生じていた。

このように、従来の反応では、化合物（1）を得るまでに、大量合成に不適な複数回の光延反応の工程が必要であり、さらに異性化反応時に加水分解による副生成物を生じること等から工業的製造方法としては、改良の余地があった。

## 15 発明の開示

本発明者は鋭意研究を重ねた結果、重要な中間体である式（V I - t r a n s）で表わされる化合物の製造に関して；

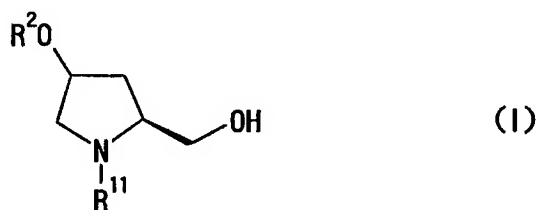
$R^{11}$ の保護基としてベンジルオキシカルボニル基を選択することにより、塩基存在下、 $R^3$ がパラトルエンスルホン基またはメタンスルホン基である化合物  
20 物（I I）に変換し、これを化合物（I I I）とのS N - 2反応に附すことで所望の化合物（I V）に変換できることを見だし、この結果、光延反応を回避できること、またこの反応では $R^2$ が保護基でなくともよいことを見出し、保護基の使用も回避できることを見出した。

さらに、化合物（V）の還元反応において優位に生成するシス体化合物についてトランス体化合物への異性化工程が必要であるが、従来法（国際公開第200  
25 2/053534号パンフレット参照）では長時間が必要であった。しかしなが

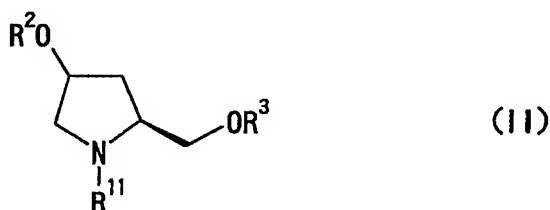
ら溶媒として非プロトン性極性溶媒、例えばN，N-ジメチルホルムアミド等、を用いることにより極めて短時間で異性化反応が終了することを見出した。これによって、単に反応時間の短縮だけでなく、エステルの加水分解によるカルボン酸の副生を抑え、再エステル化を省略できることも明らかとなった。

- 5 これらの優れた改良によって、化合物（1）製造の中間体として重要な中間体化合物（V I - t r a n s）を、より効率的に製造できる方法を見出して本発明は完成に至ったものである。

すなわち本発明は、式（I）

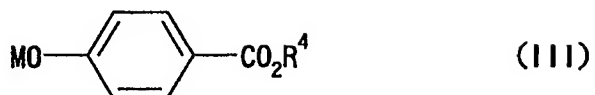


- 10 （式中、 $R^{11}$  は、アミノ基の保護基を意味し、 $R^2$  は、水素原子または水酸基の保護基を意味するが、両者が保護基である場合は同一の保護基とはならない。）  
で表わされる化合物に、塩基存在下、置換基を有していてもよいアリールスルホニルクロリドまたは置換基を有していてもよいアルキルスルホニルクロリドを反応させ、得られる式（I I）



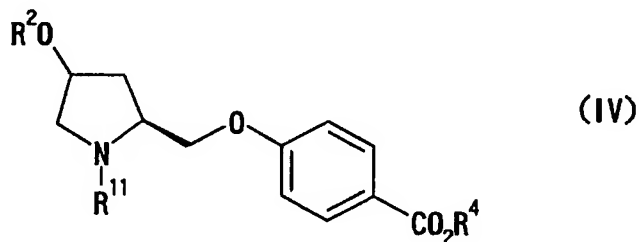
- 15 （式中、 $R^{11}$  および  $R^2$  は、先と同義であり、 $R^3$  は、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を意味する。）

で表わされる化合物に、式（I I I）



(式中、 $R^4$ は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、Mは、アルカリ金属原子を意味する。)

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする式 (I V)



5

(式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ および $R^4$ は先と同義である。)

で表わされる化合物の製造方法に関するものである。

さらに本願発明は以下の各々にも関するものである；

$R^{11}$ が、ベンジルオキシカルボニル基である上記の製造方法；

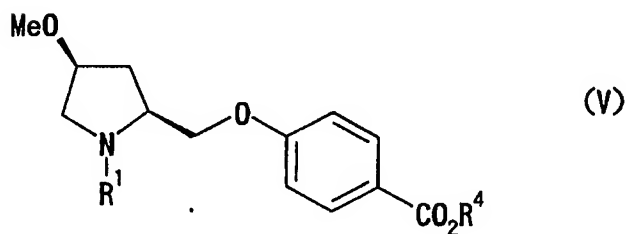
10  $R^2$ が、水素原子である上記の各製造方法；

$R^3$ が、パラトルエンスルホニル基またはメタンスルホニル基である上記の各製造方法；

$R^4$ が、メチル基またはエチル基である上記の各製造方法；

等である。

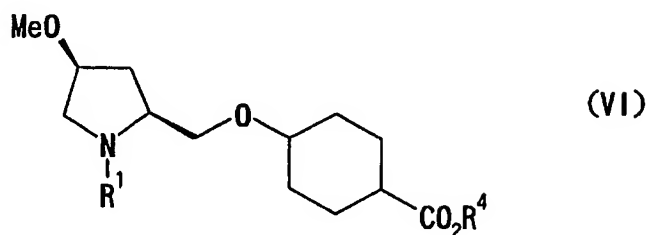
15 さらに本願発明は、式 (V)



(式中、 $R^1$ は、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、 $R^4$ は先と同義であ

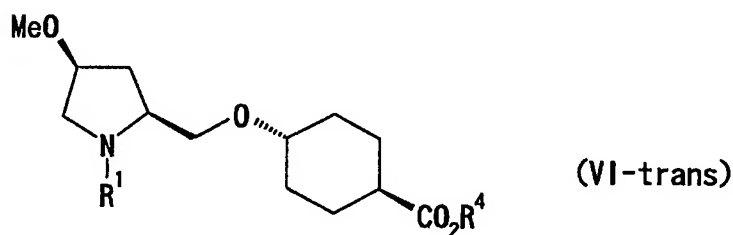
る。)

で表わされる化合物を還元し、得られる式 (VI)



(式中、R¹およびR⁴は先と同義である。)

- 5    で表わされる化合物を、非プロトン性極性溶媒中、金属水素化物で処理した後  
に、異性体を分離することを特徴とする式 (VI-trans)

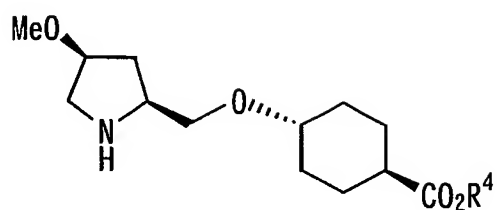


(式中、R¹およびR⁴は先と同義である。)

で表わされる化合物の製造方法にも関するものである。

- 10    さらに本願発明は、以下の各々にも関するものである；  
R¹が、第三級ブトキシカルボニル基である上記の製造方法；  
R⁴が、メチル基またはエチル基である上記の各製造方法；  
金属水素化物が、水素化ナトリウムまたは水素化リチウムである上記の各製造方法；
- 15    非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、またはジメチルスルホキシドである上記の各製造方法；  
等である。

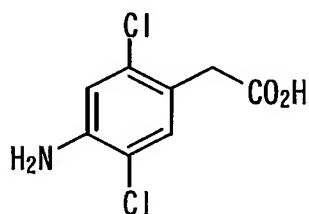
また本発明は、式 (12)



(12)

(式中、 $R^4$ は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

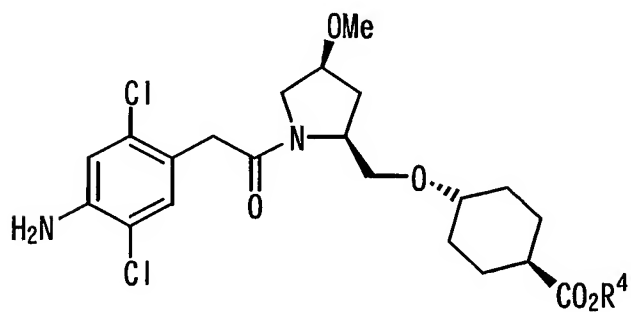
で表わされる化合物に、式(20)



5

(20)

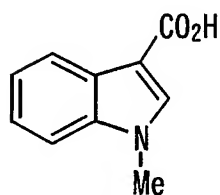
で表わされる化合物を縮合させ、得られる式(21)



(21)

(式中、 $R^4$ は、先と同義である。)

で表わされる化合物に、次式(19)

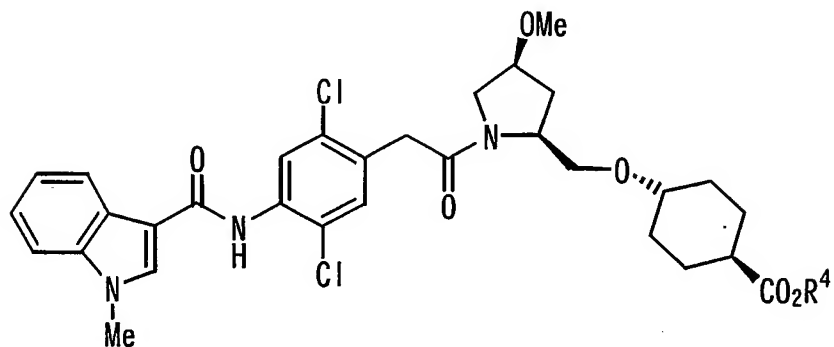


10

(19)



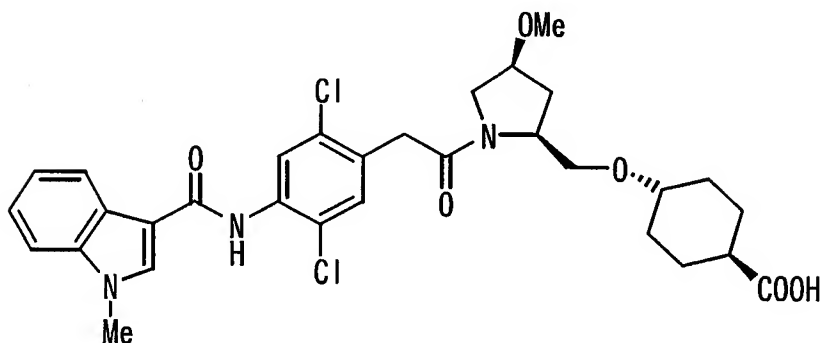
で表わされる化合物又はその反応性誘導体を反応させ、得られる式 (13)



(13)

(式中、R<sup>4</sup>は、先と同義である。)

で表わされる化合物のエステルを切断することを特徴とする式 (1)

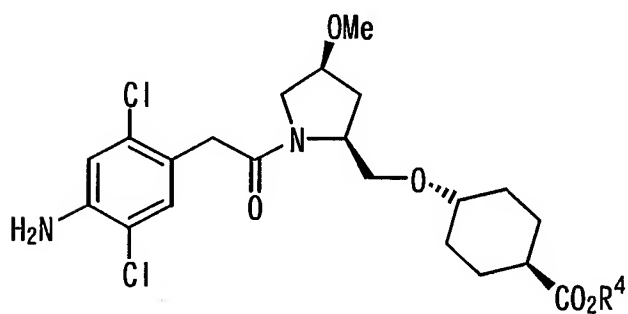


(1)

5

で表わされる化合物の製造方法に関するものである。

さらに本発明は、下記式 (21)



(21)

(式中、R<sup>4</sup>は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有してい

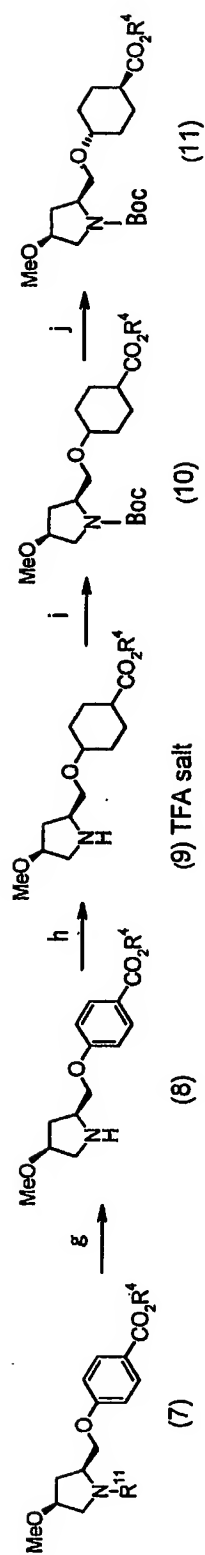
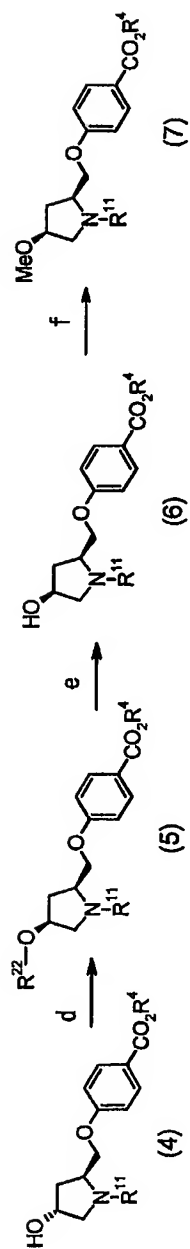
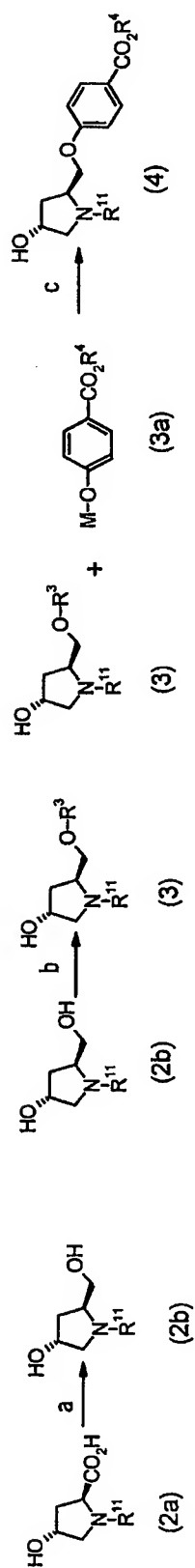
てもよいアラルキル基を意味する。)   
 で表わされる化合物に関するものである。

- 5 本発明の製造方法および製造中間体を提供することにより、優れたVLA-4   
 阻害作用と高い安全性を有する化合物(1)を医薬品として高い純度で高率的に   
 製造することが可能となる。

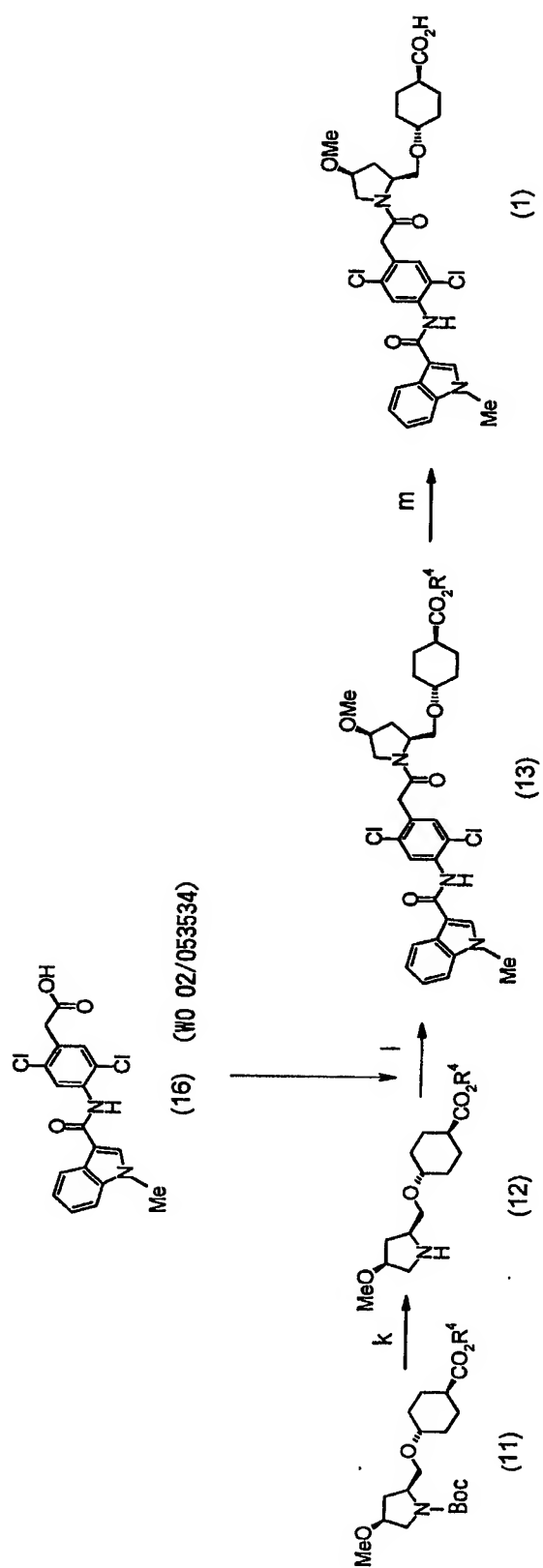
発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を詳細に説明する。

- 10 本発明の製法の好適な例の一つは、ハイドロキシプロリンを出発物質とする次   
 の工程からなっている。ここに示した方法は、ハイドロキシプロリンの水酸基を   
 保護せずに実施する方法である。すなわち、本発明の方法によればハイドロキシ   
 プロリンの水酸基を保護せずに変換することができることも特徴である。しかし   
 ながら、この水酸基を保護して同様の変換工程が実施できることは言うまでもな   
 15 い。この場合、採用すべき保護基は、この分野において通常使用される保護基か   
 ら選択すればよいが、ハイドロキシプロリンの環の窒素原子上にある保護基とは   
 異なる保護基を採用することがより好ましい。

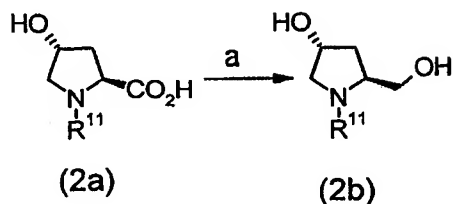


TFA: トリフルoro酢酸      Boc: t-ブトキシカルボニル



これらの各工程について以下に詳細に説明する。

[工程 a]



本工程は、化合物（2 a）のカルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換する  
5 工程である。

式中、R<sup>11</sup>は、窒素原子（アミノ基）の保護基である（保護基としては例えば、『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wu  
10 k, 1991』参照）。保護基の例としては、カーボネート系、アシル系、アルキル系、またはアラルキル系等の保護基を挙げることができるが、置換もしくは無置換のベンジルオキシカルボニル基、または第三級ブトキシカルボニル基等のアルキルオキシカルボニル基等、カーボネート系の保護基が好ましい。これらのうちではベンジルオキシカルボニル基が最も好ましい。

15 カルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換する方法は、通常用いられる公知の還元方法（例えば、国際公開第2002/053534号パンフレット）を適用することで化合物（2 b）を得ることができる。最も簡便には還元剤を反応させればよいが、還元剤としてはジボランを好適に使用することができる。ジボランは反応時に発生させてもよいが、市販のボラン—ジメチルスルフィド錯体（F  
20 ieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 15, 44. 等）等のボラン錯体類を使用してもよい。

このジボラン還元に使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特

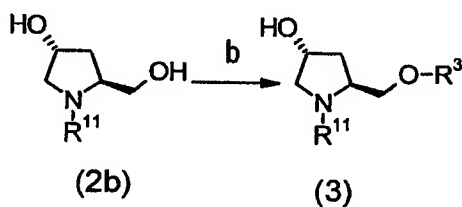
に制限はないが、トルエン等の炭化水素系溶媒、あるいはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を挙げることができるが、好ましくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒である。

反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点の間でよく、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点の間である。

反応時間は、5分から24時間の間でよいが、通常は30分から5時間程度で完結する。

反応後生成した化合物(2a)は、通常行われる方法によって反応液を処理し、さらに通常の方法によって単離生成できる。

#### 10 [工程 b]



本工程は、ヒドロキシメチル基を置換スルホニルオキシ基に変換する工程であり、置換反応のために水酸基を脱離基に変換する工程である。脱離基は置換スルホニルオキシ基には限定されず、ハロゲン原子等、脱離基としての機能を果たすのであれば特に制限はなく、他の置換基でもよいのであるが、置換スルホニルオキシ基を使用するのが簡便であり、最も好ましい。

式中、 $\text{R}^{11}$ は、前記と同義である。 $\text{R}^3$ は、置換スルホニル基であり、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、または置換もしくは無置換のアルキルスルホニル基を意味する。置換スルホニル基としてはp-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基が好ましい。

出発物質である化合物(2b)は、二級および一級の水酸基各々1個を有しているが、使用する試薬の量および反応温度を調整することによって、ヒドロキシメチル基に存在する一級水酸基を選択的に置換スルホニルオキシ基に変換するこ

とができる。反応は、置換スルホニルハロゲナイド、好ましくはクロライドを塩基存在下に反応させればよいが、具体的には次に示す方法によってこれを行うことができる。

置換スルホニルハロゲナイドは、採用するスルホニルに対応するものを使用するが、例えば、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリドを挙げるることができる。これらを、化合物(2b)に対して1から2.5倍モルの範囲、好ましくは1から1.5倍モル量を使用するのが好ましい。

用いる塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアルキルアミン類、芳香族アミン類、または含窒素複素環化合物類等の有機塩基、あるいは、アルカリ金属、アルカリ土類金属の炭酸塩、炭酸水素塩等であって、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用すればよい。好ましくは、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基である。これらの使用量は、化合物(2b)に対して1から10当量の範囲でよく、好ましくは1から2.5当量で、使用する置換スルホニルハロゲナイドと当モル量を使用すればよい。

反応溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒を挙げるることができるが、好ましい溶媒として塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒を挙げるることができる。

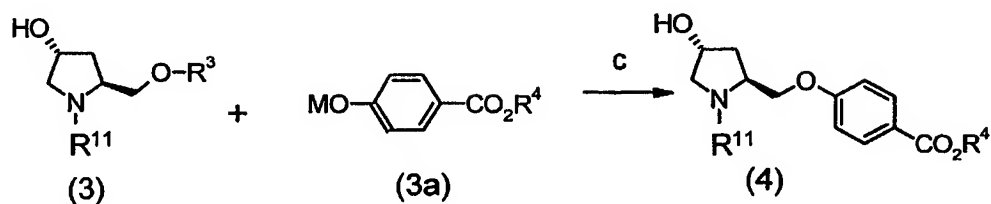
反応温度は-78℃から溶媒の沸点の範囲でよいが、0℃から室温の範囲で実施するのが好ましい。

反応時間は、5分から24時間の間でよいが、通常は30分から6時間程度で完結する。

化合物(3)は、通常、不安定な化合物であることが多いが、単離精製しなく

とも、機器等で生成を確認後、十分な純度で次の工程に用いることができる。

[工程 c]



本工程は、化合物（３）に安息香酸ユニットを導入する工程である。

- 5 この安息香酸ユニットの導入には４－ヒドロキシ安息香酸エステルを使用すればよい。例えば、メチルエステルおよびエチルエステルを市販品として入手可能である。この安息香酸化合物をナトリウム、カリウム、あるいはリチウムフェノ
- 10 ラート体誘導体、さらにはカルシウムフェノレート誘導体に変換し、これと先の化合物（３）とのカップリング反応を実施すればよい。この反応は一般的なフェノ
- 15 ラートアニオンの反応であり、アリールエーテル結合を形成する反応として公知である。したがって、式（ⅠⅠⅠ）の化合物において、Mで表わされる金属原子（陽イオン）はアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子から選ばれる金属原子であればよい。また、これらのうちではアルカリ金属原子が好ましく、リチウム、ナトリウム、あるいはカリウムが好ましく、より好ましくはナトリウム

20 またはカリウムである。

反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、あるいはN，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－２－ピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン製極性溶媒を挙げることができる。これらの中ではテトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド等が好ましく、また、一般的に用いられる範囲で無水であるものが好ましい。

これらの溶媒中、市販の４－ヒドロキシ安息香酸エステルにアルカリ金属、アルカリ土類金属の炭酸塩、炭酸水素塩等の、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリ



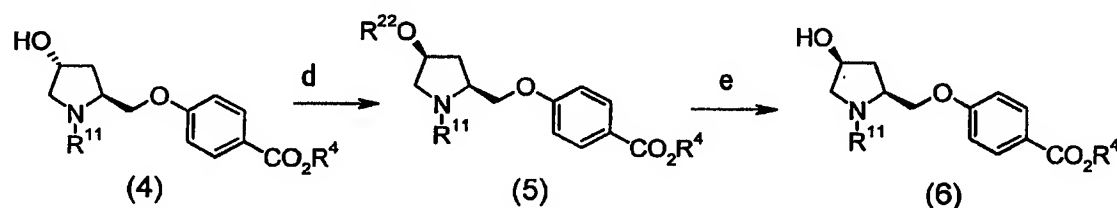
ウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、そして化合物（３）を添加して反応を実施すればよい。この他、水素化金属類によって４－ヒドロキシ安息香酸エステルを処理して予めフェノラートを調製し、次いで化合物（３）を添加する方法でもよい。

- 5 反応温度は、０℃から溶媒の沸点の範囲、好ましくは２０℃から１２０℃の範囲である。

反応時間は、３０分から２４時間の間でよいが、通常は３０分から４時間程度で完結する。

- また、本反応はエステル基の加水分解、スルホニルオキシ体（３）の分解を回避するために、無水の条件下で実施するのが好ましい。

〔工程 d〕 および 〔工程 e〕



- 本工程は、環上の置換基として存在する水酸基の配位を、 $\alpha$ から $\beta$ に変換する工程である（あるいは、水酸基の結合している炭素原子の配位をR配位からS配位に変換する。）。本工程は化合物（４）の水酸基を、光延反応を用いて水酸基の立体反転を伴ったエステル体あるいはホルミル体（５）に変換し〔工程 d〕、次いで置換基（保護基）である $R^{22}$ を選択的に脱離させる工程〔工程 e〕である。これらによって水酸基の配位を $\alpha$ から $\beta$ に反転させた化合物（６）を得ることができる。これら一連の変換反応は、公知の方法で容易に実施可能である（国際公開第２００１／００２０６号パンフレット及び国際公開第２００２／０５３５３４号パンフレット）。

式中、 $R^{11}$ および $R^4$ は前記と同義である。 $R^{22}$ は、無置換もしくは置換のアロイル基、アルカロイル基、またはホルミル基を意味し、好ましくは４－ニトロベ

ンゾイル基、ベンゾイル基、アセチル基、ホルミル基を挙げることができる。これらのうちでは特に4-ニトロベンゾイル基、アセチル基、ホルミル基が好ましい。

5 [工程d]において用いるカルボン酸としては、4-ニトロ安息香酸、安息香酸、酢酸あるいはギ酸等を挙げることができるが、その中で4-ニトロ安息香酸、またはギ酸が好ましい。

反応に用いるホスフィン試薬としてはトリフェニルホスフィン等を挙げることができる。

10 反応溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等を挙げることができ、これらのうちではテトラヒドロフランが好ましい。

用いるアゾ試薬としては、市販のアゾジカルボン酸エステル類、例えばジイソプロピルアゾジカルボン酸エステル、ジエチルアゾジカルボン酸エステルを挙げることができる。

15 反応温度は、0℃から溶媒の沸点の範囲でよい。

化合物(5)はシリカゲル等を用いるカラムクロマトグラフィーで精製することが可能であるが、この段階で精製することなしに、引き続く[工程e]の終了後に分離精製してもよい。

20 [工程e]は脱エステルあるいは脱ホルミル化工程であり、分子内に存在するカルボン酸エステル基と容易に区別して選択的に実施する公知の方法を適用すればよい。

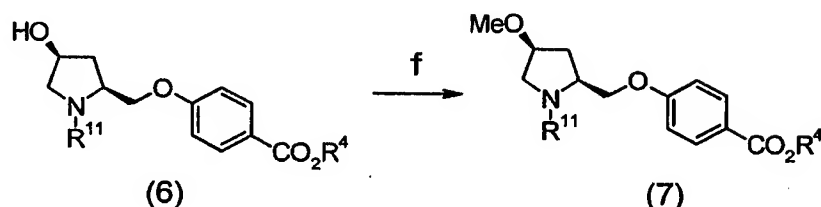
すなわち、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、好ましくはテトラヒドロフランあるいはエタノールを使用してエステルの切断を実施すればよい。なお、所望により溶媒中に化学論的等  
25 量から10倍モル量相当の水を添加してもよい。

反応の温度は0℃から溶媒の沸点の範囲で実施可能であるが、0℃から室温の

範囲で実施するのが好ましい。

反応時間は、5分から24時間の間でよいが、通常は30分から4時間程度で完結する。

[工程 f]



5

本工程は、環上の水酸基にメチル基を導入してメトキシ基に変換する工程である。

この工程は、水酸基をメチル化する一般的な方法を用いて実施すればよく、すなわち、塩基存在下、メチル化試剤で処理すればよい。

- 10      メチル化試剤はハロゲン化メチルを挙げることができ、ヨウ化メチルが最も好ましい。

使用する塩基は、金属水素化物が好ましく、水素化ナトリウムまたは水素化リチウムを好適に使用することができる。

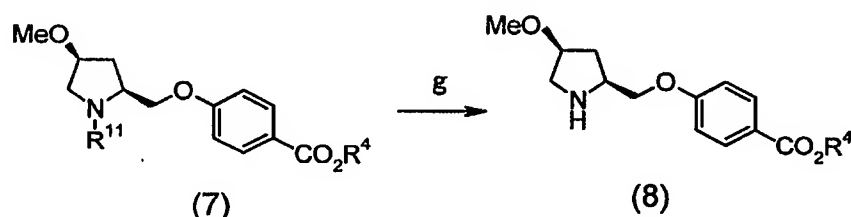
- 15      反応溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、あるいはN，N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒を挙げることができ、この中でテトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。溶媒は一般的に入手可能な範囲で無水のものが好ましい。

- 20      反応温度は-78℃から溶媒の沸点の範囲で実施できるが、-20℃から室温の範囲が好ましい。

反応時間は、30分から24時間の間でよいが、通常は1時間から5時間程度で完結する。

また本工程はエステル切断、さらにピロリジン環窒素原子の保護基である  $R^{11}$  の分解を防ぐために、無水条件下、さらには窒素気流下で実施するのが好ましい。

[工程 g]



5

本工程は、窒素原子上の保護基を脱離する工程である。この保護基の脱離は、化合物 (7) において存在する保護基が芳香環を含む保護基であるときには特に脱離することが好ましい。これは、引き続く工程において実施される安息香酸部分の芳香環の還元反応によって、保護基に含まれる芳香環が還元されるとそれ以降の反応が煩雑になるからである。本工程は、選択した保護基に応じて、窒素原子上の保護基を除去する公知の方法（例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991）にしたがって実施す

10

15

式中、 $R^{11}$  および  $R^4$  は前記と同義である。

例えば、 $R^{11}$  がベンジルオキシカルボニル基である場合、接触水素化による中性条件下で脱保護すればよいが、使用する触媒としてはパラジウム-炭素、水酸化パラジウム (II) 等のパラジウム触媒、あるいは二酸化白金等の白金触媒等を挙げることができる。

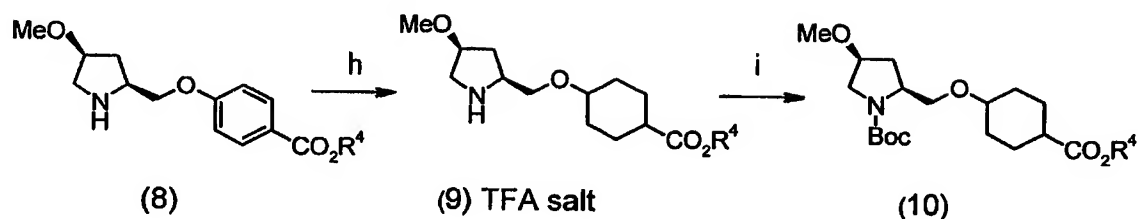
20

また、使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を挙げることができ、この中でメタノールあるいはエタノールが好

ましい。

水素圧は、常圧から10Mpaの範囲で実施でき、常圧から1Mpaの範囲が好ましい。

[工程 h] および [工程 i]



本工程は、安息香酸ユニットとして導入されたユニット中のベンゼン環部分を還元して、シクロヘキサン環に変換する工程である。

式中、 $R^4$ は前記と同義である。

本工程は、ベンゼン環を水素添加してシクロヘキサン環に変換する方法として  
 10 一般的に知られている方法のうちで、緩和な条件として知られている方法を適用すればよい。例えば、W. M. Pearlman等の方法 (Organic Synthesis, Collective volume 5, p670-672, John Wiley & Sons, Inc.) を挙げることができる。この還元反応はシス選択性が高く、1,4-シス体が優位に得られることが述べられている。また本工程は、接触還元工程で反応進行の妨げとなる触媒  
 15 毒のフリーな窒素原子を、あらかじめ酸を加えることにより塩に変換した後に実施することによって円滑に反応を進行させることができる。

また、引き続き第三級ブトキシカルボニル基の導入は、窒素原子を保護して次の工程 (異性化および異性体の分離精製) の操作性を向上させるために有利である。  
 20 なお、ここでは第三級ブトキシカルボニル基の導入が説明されているが、導入される保護基としては第三級ブトキシカルボニル基に限定されることはなく、これと同じ機能を果たす他の保護基であればよいことはいうまでもない。例えば、置換基を有していてもよいベンジルオキシカルボニル基を採用してもよい。

ベンゼン環を水素添加する工程で使用する触媒は、商業的に入手可能なパラジウム-炭素触媒、酸化白金触媒、炭酸ストロンチウム触媒、ロジウム-アルミナ触媒等を使用すればよいが、これらのうちではロジウム-アルミナ触媒が最も好ましい。

- 5      使用する触媒の量は、還元される基質の重量に対して1%から50%で実施できるが、3%から20%の範囲が好ましい。

- 溶媒は、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、エタノール、メタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒を使用することができ、好ましくはアルコール系溶媒であり、メタノールあ
- 10      るいはエタノールを挙げることができる。この溶媒中に、容積割合で5%から20%の範囲で酢酸またはトリフルオロ酢酸を共存溶媒として添加するのが好ましい。

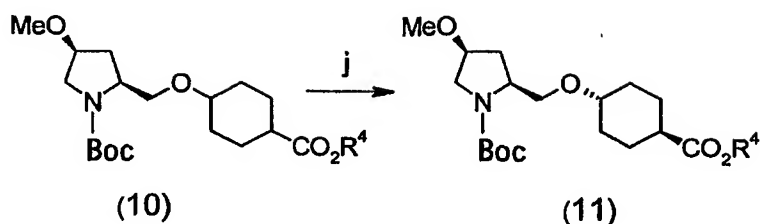
反応の水素圧は常圧から10 MPaの範囲で実施できるが、好ましくは常圧から1.5 MPaの範囲である。

- 15      反応温度は0℃から100℃の範囲でよく、好ましくは20℃から60℃の範囲である。

反応時間は、1時間から72時間の間でよいが、通常は2時間から48時間程度で完結する。

- 引き続き第三級ブトキシカルボニル基、あるいは他の保護基、を導入する工程
- 20      は、窒素原子（アミノ基）を保護する公知の方法（前記の、Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991）にしたがって実施することができる。

- 25      [工程 j]



本工程は、先のベンゼン環の還元工程において、優位に生成するシスの異性体をトランスの異性体に変換する工程である。

式中、 $R^4$ は前記と同義である。

- 5      本工程は、化合物（10）をエノレート経由の異性化によって、所望の相対配位のトランス体割合を向上させ、さらにこれら2つの異性体を分離精製する工程からなる。なお、異性化の際に副生するカルボン酸化合物は、再度エステル化を実施することで容易に所望のエステル化合物（11）に変換することができる。

- 10      本工程と同様の異性化反応は、国際公開第2002/053534号パンフレットに記載された方法では、 $R^4$ がメチル基であるメチルエステル体（10）を、メタノール中、塩基としてナトリウムメトキシドを用い、15時間から数日間、攪拌下に加熱還流するとの条件で実施していた。しかしながら本願発明者らが検討した結果、溶媒を非プロトン性極性溶媒であるN,N-ジメチルホルムアミド等に代えて実施することで、反応温度を50℃以下とし、かつ基質により多
- 15      少の差はあるが5分から1時間以内との極めて短い反応時間で異性化反応が定常状態に達することを見出したのである。

これによって次の点、すなわち、短時間で異性化反応を終結することにより加水分解生成体のカルボン酸の副生が少量に抑えられ、再エステル化の工程を省略できることになり有利となるのである。

- 20      改良した反応条件としては、出発物質を、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、あるいはジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等に溶解させて反応を実施すればよい。また、反応を促進させるために、化合物（10）の1から3倍モルの、 $R^4$ に対応するアルコールを共存させるの

が好ましい。

使用する塩基は、水素化ナトリウムを挙げることができる。

反応温度は0℃から50℃の範囲でよく、好ましくは0℃から25℃である。

- この温度に保ちながら、上記塩基を加え、反応の進行を確認しながらさらに室  
 5 温から50℃の範囲で5分から1時間攪拌した後、希塩酸等を冷却下に加えて中  
 和することによって反応を終結できる。

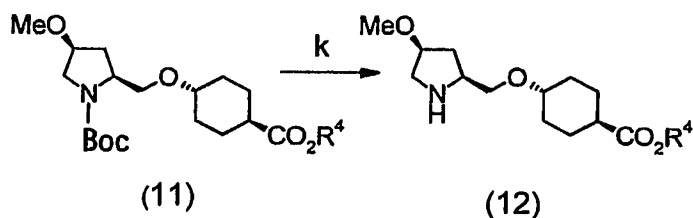
また、副生するカルボン酸をエステル体(11)に変換する処理として以下の  
 処理を挙げることができる。

- 反応溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリド  
 10 ン等の非プロトン性極性溶媒、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドを使用  
 し、塩基として無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウムを使用して、アルキル化  
 剤として対応するR<sup>4</sup>-ブロミドまたはR<sup>4</sup>-クロリドを反応させればよい。

- また、エステルがメチルエステルの場合は、ジエチルエーテル、ベンゼン-メ  
 タノール(4:1、v/v)混合溶媒中、市販のトリメチルシリルジアゾメタン  
 15 を用いてエステル化を実施することも可能である。

- 本異性化反応では加水分解生成体のカルボン酸の副生が少ないためエステル化  
 工程を省いても化合物(11)の単離収率の低下は10%以下であった。トラン  
 ス体の化合物(11)を分離精製する方法は、通常のシリカゲルを用いるカラム  
 クロマトグラフィーで実施でき、商業的に入手可能な中圧分取型カラム分離装置  
 20 を用いるとより高い分離効率が得られる。また、分離はその他の、例えばHPLC等を用いても可能である。

#### [工程 k]





本工程は、窒素原子上の保護基の脱保護工程である。

式中、 $R^4$ は前記と同義である。

本工程は、窒素原子上の保護基である第三級ブトキシカルボニル基を除去する公知の方法 (Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991) にしたがって実施すればよく、またこれ以外の保護基であって同様である。例えば第三級ブトキシカルボニル基であれば、化合物 (12) を、市販の 4N 塩酸—ジオキサンまたはトリフルオロ酢酸を用いて脱保護が可能である。また、トリフルオロ酢酸を用いる場合は補助溶媒として塩化メチレン等の塩素系溶媒を用いてもよい。

反応温度は 0℃から溶媒の沸点の範囲で実施可能である。

反応時間は、5分から24時間の間でよいが、通常は30分から5時間程度で完結する。

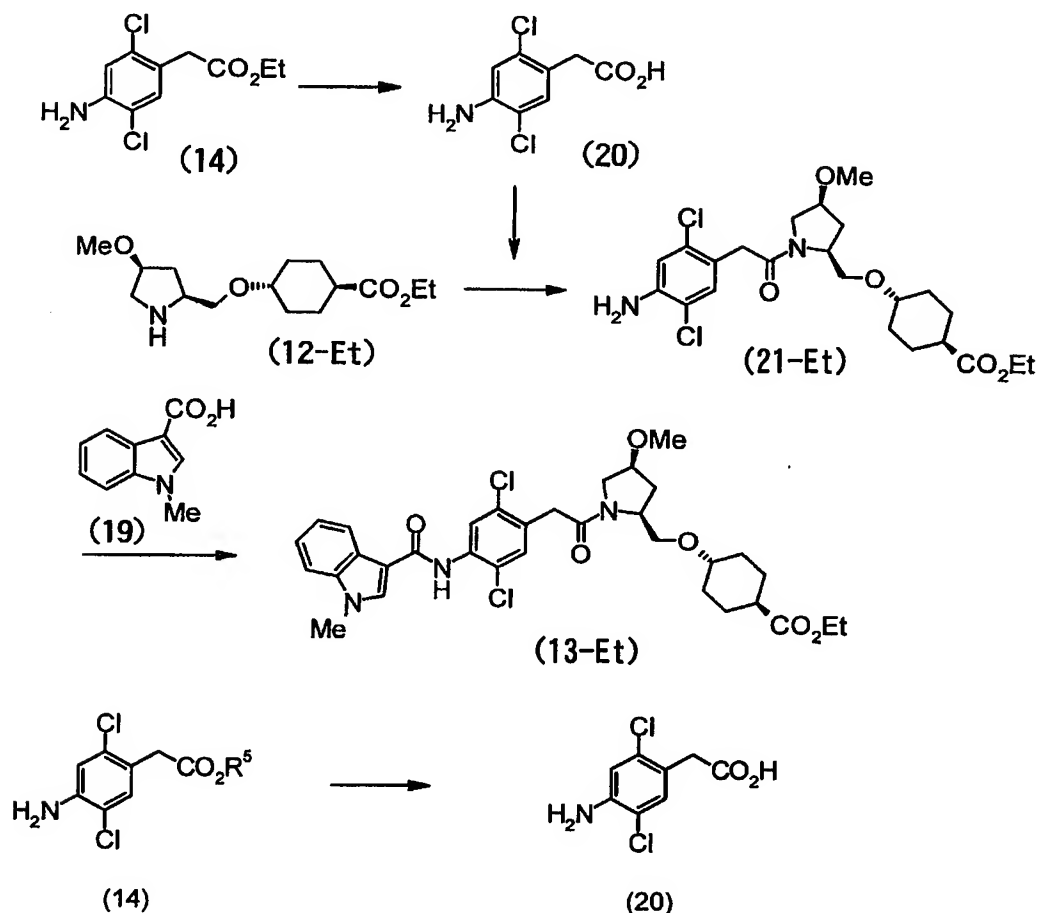
脱保護反応終了後、反応溶媒を留去すると化合物 (12) が、用いた酸との塩、例えば塩酸塩あるいはトリフルオロ酢酸塩として単離される。これら塩はこのままで次の反応に用いることが可能であるが、飽和重曹水等を用いて中和し、遊離のアミン体の化合物 (12) として単離することも可能である。

このようにして製造された化合物 (12) は、公知の方法、例えば国際公開第 2002/053534号パンフレットに記載された方法、にしたがって、同じくこの公報に記載された方法によって製造可能な化合物 (20) との縮合反応に使用し、化合物 (13) に変換することができる。

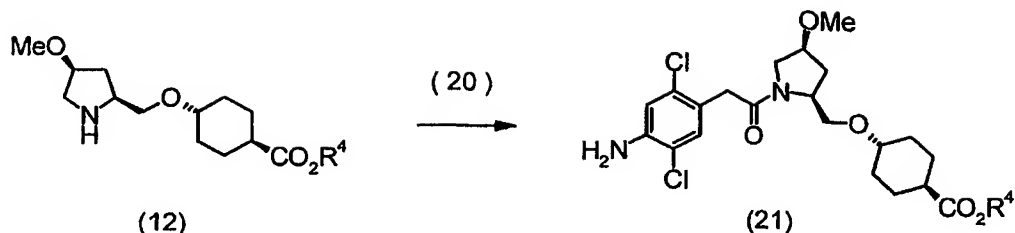
また、化合物 (13) から化合物 (1) への工程は、エステル体を切断する公知の方法 (Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New Y

ork, 1991) で、遊離カルボン酸に変換可能である。

また、以下に示す方法によっても化合物(13)を製造することができる。



式中、 $\text{R}^5$ は直鎖又は分枝状アルキル基、置換あるいは無置換アリールアルキル基を意味し、好ましくはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基を挙げることができ、その中ではメチル基、エチル基であるものが好ましい。本工程は、エステルを加水分解して遊離のカルボン酸にする一般的な反応であり、アルコキシカルボニル基をカルボン酸に変換する一般的な方法 (Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991) で実施できる。



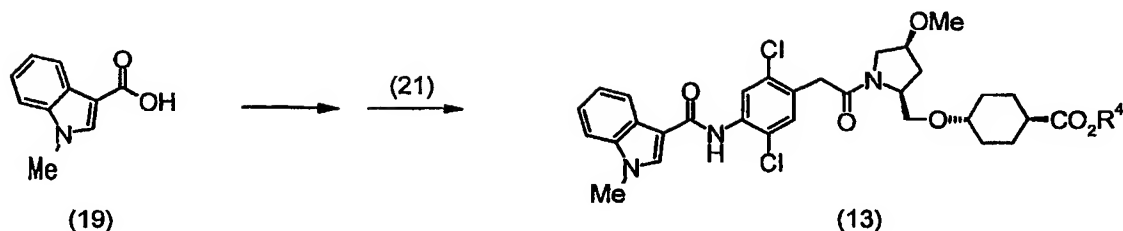
式中、 $R^4$ は前記と同義である。本工程は、化合物(12)と化合物(20)を縮合するものであるが、公知の反応で容易に実施できる。

用いる溶媒は、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、またはN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の非プロトン性極性溶媒を挙げることができる。これらの中で、好ましくは塩化メチレンまたはN,N-ジメチルホルムアミドである。

これらの溶媒中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-カルボニルジイミダゾール、またはそれらの同類物である縮合剤を使用して反応を実施すればよい。好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド中で、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドを用いて反応を実施するのがよい。

反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点の範囲でよく、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ から室温の範囲の温度でよい。

また、この反応は、トリエチルアミンまたはN,N-ジメチルアミノピリジン等の有機アミン系塩基、または有機アミン系塩基、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の活性エステル化試薬の触媒量から化学量論的等量の共存下に実施してもよい。



式中、 $R^4$ は前記と同義である。

化合物(13)は、化合物(19)、または当該化合物を酸ハライド（例えば、酸クロリド）等の反応性誘導体に変換した後、これと化合物(21)を公知  
5 の縮合反応に従って縮合することにより製造することができる。

市販の1-メチル-3-インドールカルボン酸(19)を、例えば酸クロリド  
に変換する際に用いる溶媒は、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等の塩素  
系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエー  
テル系溶媒を挙げることができるが、好ましくは塩化メチレン、1,2-ジクロ  
10 ロエタン等の塩素系溶媒である。

この反応温度は0℃から溶媒の沸点の範囲でよい。

クロル化剤としては塩化オキザリル、塩化チオニル等の、カルボン酸を酸クロ  
リドに変換する際に通常使用される塩素化試薬を用いればよい。

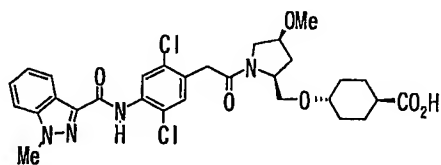
次に、化合物(19)の酸クロリドと化合物(21)との縮合工程に用いる溶  
15 媒であるが、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、トルエ  
ン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を挙  
げることができるが、好ましくは塩化メチレン等の塩素系溶媒である。

反応温度は0℃から溶媒の沸点の範囲でよいが、室温から溶媒の沸点の範囲が  
好ましい。

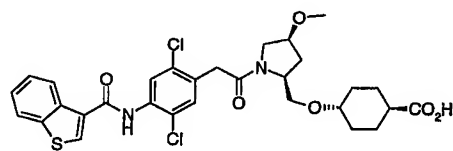
20 使用する塩基としては、例えば化学量論的なトリエチルアミン等の有機塩基を  
挙げることができる。

本工程は1-メチル-3-インドールカルボン酸部分をアイソトープ標識した  
誘導体の合成、あるいは活性代謝物等を合成する際、または1-メチル-3-イ

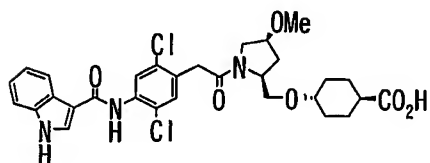
ンドールカルボン酸部分を修飾した化合物を合成する時に有効である。また、化合物（21）は新規化合物であり、化合物（1）の他、VLA-4阻害活性を有する化合物、例えば以下に示す化合物（1a）～（1f）等の有用な生理活性物質の合成中間体として有用である。



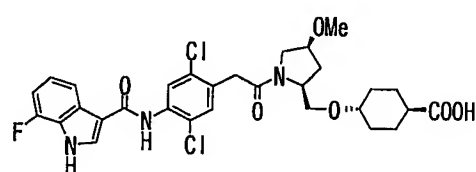
(1a)



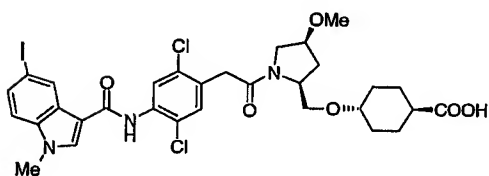
(1b)



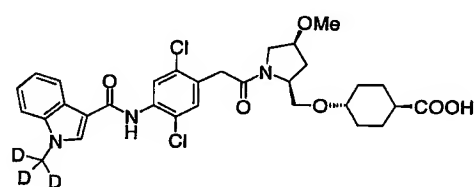
(1c)



(1d)



(1e)



(1f)

5

そして、得られた化合物（13）のエステルを、例えば加水分解、接触水素化等の公知の方法（Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991）により切断して、遊離カルボン酸に変換することにより、化合物（1）を得ることができる。

10

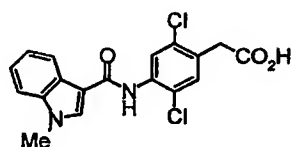
## 実施例

次に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに限定される

ものではない。

[参考例 1]

2, 5-ジクロロ-4-〔(1-メチル-1H-インドール-3-イル) カルボキサミド〕フェニル酢酸



5

1-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 (794 mg, 4.53 mmol) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、0℃で攪拌下に塩化オキザリル (0.79 ml, 9.1 mmol) を加えた。反応液をさらに室温で1時間攪拌後、減圧下に反応液を乾固した。残留物を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、0℃で攪拌下にトリエチルアミン (0.84 ml, 9.0 mmol) および4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル酢酸エチルエステル (750 mg, 3.02 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液を添加した。反応混合液を攪拌下に18時間加熱還流した。反応液を冷却後、水 (30 ml) に注ぎ、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し (山善株式会社製、中圧HPLC; クロロホルム: メタノール (100:0~95:5, v/v))、得られた2, 5-ジクロロ-4-〔(1-メチル-1H-インドール-3-イル) カルボキサミド〕フェニル酢酸エチルエステル体はこれ以上精製することなく、テトラヒドロフラン (THF; 45 ml) および0.25 N NaOH (18 ml, 4.5 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を冷却下、1 N HCl を徐々に加えて弱酸性にして析出結晶を濾取し、水洗後、乾燥して標題化合物 (807 mg, 71%) を結晶性粉末として得た。

10

15

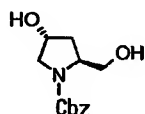
20

MS (ESI);  $m/z$ : 378 ( $M^+ + 2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.72 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.22 (t,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.28 (t,  $J=8.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , 1H), 7.64 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

[実施例1]

(4R)-ヒドロキシー-(2S)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

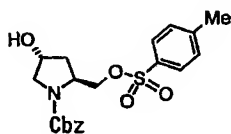


Cbz: ベンジルオキシカルボニル

- 10 N-ベンジルオキシカルボニル-(4R)-ヒドロキシー-L-プロリン (150 g, 0.565 mol) を THF (1.5 L) に溶解し、0℃で攪拌下にボラン-ジメチルスルフィド錯体 (59.0 ml, 0.622 mol) を滴下した。滴下終了後、反応液を攪拌下に加熱還流した。反応液を3時間攪拌後、再び0℃に冷却し、ボラン-ジメチルスルフィド錯体 (16.1 ml, 0.170 mol) を加えた後、さらに10時間攪拌した。反応液を冷却後、0℃にて徐々に水 (500 ml) を加えて過剰のボラン-ジメチルスルフィド錯体を分解後、酢酸エチルおよびクロロホルム-メタノール (10:1, v/v) にて抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して標題化合物 (122.06 g, 86%) を単黄色油状物として得た (本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52–1.81 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 3.40–3.85 and 4.04–4.61 (series of m, total 6H), 5.15 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 7.20–7.44 (m, 5H, Ar).

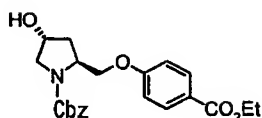
(4R) - ヒドロキシー (2S) - (p-トルエンスルホニルオキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル



- 5 (4R) - ヒドロキシー (2S) - ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (120.11 g, 0.478 mol) を塩化メチレン (1 L) に溶解し、0℃で攪拌下にトリエチルアミン (133.1 ml, 0.956 mol) および4-ジメチルアミノピリジン (5.84 g, 47.8 mmol) を加えた後、さらに-10℃に冷却下、p-トルエンスルホニルクロリド
- 10 (100.24 g, 0.526 mol) を徐々に加えた。添加終了後、反応液を同温度で1時間、さらに5℃にて18時間攪拌した。反応液に冷却下、1 N HCl (500 ml) を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去して標題化合物を淡褐色油状物として得た (本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。)
- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.80 (s, 1H, OH), 1.99-2.20 (m, 2H), 2.41 and 2.43 (2×s, total 3H, ArMe), 3.32-3.67 (m, 2H), 4.04-4.23 (m, 2H), 4.35-4.53 (m, 2H), 4.88-5.15 (m, 2H), 7.17-7.42 (m, 7H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74
- 20 (d, J=8.0 Hz, 1H).
- MS (ESI); m/z : 406 (M<sup>+</sup> + 1).

4 - (N-ベンジルオキシカルボニル- (4R) - ヒドロキシー (2S) - ピロリジニルメトキシ) 安息香酸エチルエステル



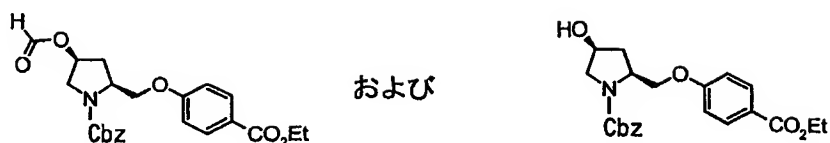


上記 (4R) -ヒドロキシー (2S) - (p-トルエンシルホニルオキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを精製することなく N, N-ジメチルホルムアミド (DMF ; 900 ml) に溶解し、室温攪拌下に無水炭酸カリウム (132.13 g, 0.956 mol) および 4-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル (87.37 g, 0.526 mol) を加えた後、反応混合液を 90℃ で 2 時間攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチル (2000 ml) で希釈し、これを順次冷却水で 2 回洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲル (4 kg) を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2 : 1 ~ 2 : 3, v/v) 流分より標題化合物 (76.65 g, 40.1%, (4R) -ヒドロキシー (2S) -ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルから 2 工程での収率) を淡橙色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.66 (br s, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.69 and 4.02-4.23 (series of m, total 2H), 4.26-4.44 (m, 2H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.05-5.27 (m, 2H), 6.72-6.96 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.95 (m, 2H).

MS (ESI) ; m/z : 400 (M<sup>+</sup> + 1).

4- (N-ベンジルオキシカルボニル- (4S) -ヒドロキシー (2S) -ピロリジニルメトキシ) 安息香酸エチルエステル



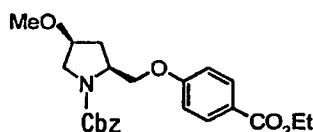
- 4- (N-ベンジルオキシカルボニル- (4R) -ヒドロキシ- (2S) -ピロリジニルメトキシ) 安息香酸エチルエステル (76.65 g, 0.192 mol) を THF (1.5 L) に溶解し、ギ酸 (14.5 ml, 0.384 mol) およびトリフェニルホスフィン (55.36 g, 0.211 mol) を加えた。反応混合液に 0℃ で攪拌下にアゾジカルボン酸ジイソプロピルエステル (41.6 ml, 0.211 mol) を滴下した。滴下終了後、反応混合液を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合液を減圧下に乾固し、得られた残留物をシリカゲル (1.0 kg) を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製した。n-ヘキサ
- 10 -酢酸エチル (1 : 1, v/v) 流分より 4- (N-ベンジルオキシカルボニル- (4S) -ホルミルオキシ- (2S) -ピロリジニルメトキシ) 安息香酸エチルエステル (不純物として光延反応試薬由来の不純物を含む。本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。) を含む画分を得た。これを、エタノール (500 ml) で希釈し、0℃ で攪拌下に無水炭酸カリウム (26.52 g,
- 15 0.192 mol) および水 (500 ml) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下に約半量まで濃縮後、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲル (1.5 kg) を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサ
- 20 -酢酸エチル (3 : 1 ~ 1 : 2, v/v) 流分より標題化合物 (70.50 g, 92.0 % ; 2 工程での収率) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H), 2.13 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 3.24 and 3.54-3.78 (series of m total 2H), 4.15 (m, 1H), 4.22-4.62 (series of m, including q at  $\delta$

4. 35,  $J=7.2\text{ Hz}$ , total 5H), 5. 08–5. 24 (m, 2 H), 6. 83 (m, 1H), 6. 95 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7. 34 (m, 5H), 7. 92 (m, 1H), 7. 99 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1 H).

5 MS (ESI);  $m/z$ : 400 ( $M^+ + 1$ ).

4- (N-ベンジルオキシカルボニル- (4S) -メトキシ- (2S) -ピロリジニルメトキシ) 安息香酸エチルエステル

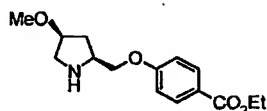


- 10 4- (N-ベンジルオキシカルボニル- (4S) -ヒドロキシ- (2S) -ピロリジニルメトキシ) 安息香酸エチルエステル (70. 50 g, 0. 176 mol) にDMF (1. 0 L) およびヨウ化メチル (16. 5 ml, 0. 265 mol) を加え、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60% oil dispersion) (8. 47 g, 0. 212 mol) を徐々に加えた。反応液を攪拌下に徐々に室温に戻し、さらに室温で3. 5時間攪拌した。反応液を再び0℃に冷却し、水 (1. 0 L) および1 N HCl (500 ml) を加え、酢酸エチル (1. 0 L×3) にて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲル (1. 5 kg) を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1, v/v) 流分より標題化合物 (70. 68 g, 96. 9%) を淡橙色油状物として得た。
- 15
- 20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 38 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H), 2. 07 (m, 1H), 2. 32 (br d,  $J=14.4\text{ Hz}$ , 1H), 3. 29 (s, 3H, OMe), 3. 51–3. 69 (m, 2H), 3. 97 (m, 1

H), 4.04 (m, 1H), 4.17–4.47 (series of m, including q at  $\delta$  4.34,  $J=7.2$  Hz, total 4 H), 5.16 (m, 2H), 6.81 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.87 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H).  
 MS (ESI);  $m/z$ : 414 ( $M^+ + 1$ ).

4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル



10

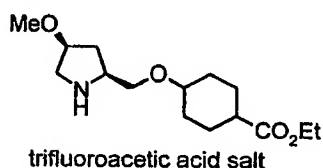
4-(N-ベンジルオキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル (70.68 g, 0.171 mol) をエタノール (500 ml) に溶解し、10%パラジウム/炭素 (wet, 7.1 g) を加え、室温攪拌下に18時間接触水素化を行った。反応混合液をろ過して不溶物を濾別後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をさらにエタノール (500 ml) および10%水酸化パラジウム/炭素 (7.1 g) を加え、室温攪拌下に1.5時間接触水素化を行った。反応液をろ過にて不溶物を濾別後、減圧下に溶媒を留去して標題化合物 (48.47 g) を淡褐色油状物として得た (本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.22 (ddd,  $J=6.4, 7.6, 14.0$  Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J=4.8, 12.0$  Hz, 1H), 3.22 (dd,  $J=1.2, 12.0$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.66 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.09 (m,

1H), 4.34 (q,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 6.92 (m, 2H), 7.97 (m, 2H).

MS (ESI);  $m/z$ : 280 ( $M^+ + 1$ ).

- 5 4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・トリフルオロ酢酸塩

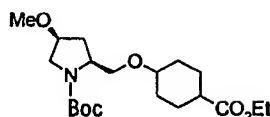


- 4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステルをメタノール (500 ml) およびトリフルオロ酢酸 (26.3 ml, 0.342 mol) に溶解し、ロジウム-アルミナ粉末 (ロジウム 5%) (9.6 g) を加え、水素ガス雰囲気下 (10~7.5 MPa)、室温で2日間攪拌した。反応液をろ過して不溶物を濾別し、減圧下に溶媒を留去して標題化合物 (73.97 g) を固形物として得た (本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。)

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 and 1.25 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , total 3H), 1.36-2.40 (series of m, total 11H), 3.31 (s, 3H), 3.35-3.76 (series of m, total 5H), 3.97 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 1H), 4.11 (q,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.95 (br s, 1H, NH), 10.80 (br s, 1H,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ).

LC-MS;  $m/z$ : 286 ( $M^+ + 1$ ).

4-(N-第三級ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル

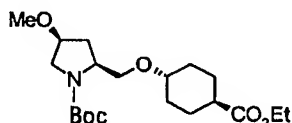


4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサン  
 ンカルボン酸エチルエステル・トリフルオロ酢酸塩に塩化メチレン(500m  
 1)を加え、0℃で攪拌下にトリエチルアミン(47.7ml, 0.342mo  
 5 1)および第三級ブチルジカーボネート(41.05g, 0.188mol)を  
 加えて70分間攪拌した。反応液を減圧下に乾固し、酢酸エチル(500ml)  
 で希釈した。これを0.5N HCl、次いで飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリ  
 ウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去して得られた残留物をシリカゲル(700  
 g)を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル  
 10 (3:1~2:1, v/v)流分より標題化合物(63.68g, 96.6%,  
 3工程)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24 and 1.25 (t, J=7.2Hz,  
 total 3H), 1.28-2.38 (series of m, incl  
 uding s at δ 1.46, total 20H), 3.14-4.  
 15 16 (series of m, including s at δ 3.3  
 0, total 12H).

LC-MS; m/z: 286 (M<sup>+</sup> - Boc + 1), 408 (M<sup>+</sup> + Na).

トランス-4-(N-第三級ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2  
 20 S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル



4-(N-第三級ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロ  
 リジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル(63.68g,

0.165mol) にDMF (500ml) およびエタノール (20ml) を加え、0℃で攪拌下に水素化ナトリウム (60% in oil dispersion; 9.91g, 0.248mol) を加えた。反応液をさらに50℃で1時間攪拌後、再び0℃に冷却し、0.5N HCl (600ml) を加えて酸性にした。反応混合液を酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をDMF (300ml) に溶解し、室温攪拌下に無水炭酸カリウム (34.21g, 0.248mol) およびヨウ化エチル (6.60ml, 82.5mmol) を加え、13時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (1000ml) で希釈し、冷却水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去して得られた残留物をシリカゲル (150g) を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1, v/v) 流分よりシスおよびトランス異性体の混合物の標題化合物を得た。これをさらにフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage Flush column chromatography systems) にて精製し、n-ヘキサン-酢酸エチル (6:1, v/v) 流分より標題化合物 (27.16g, 42.7%) を淡黄色油状物として得た。

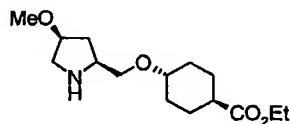
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18–1.33 (m, including t at  $\delta$  1.24,  $J=7.2\text{Hz}$ , total 6H), 1.37–1.53 (m, including s at  $\delta$  1.46, total 11H), 1.91–2.11 (m, 4H), 2.15–2.29 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.32–3.45 (m, 2H), 3.46–4.01 (series of m, total 4H), 4.11 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H).

MS (ESI);  $m/z$ : 286 ( $\text{M}^+ - \text{Boc} + 1$ ), 386 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

25

トランス-4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シク

## ロヘキサンカルボン酸エチルエステル



トランス-4-(N-第三級ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (2  
 5 7.16 g, 0.070 mol) を 1,4-ジオキサン (100 ml) 中、0℃  
 で攪拌下に 4NHCl / 1,4-ジオキサン (200 ml) を加えた。反応混合  
 液をさらに室温で 3 時間攪拌後、減圧下に溶媒留去した。残留物をクロロホルム  
 (500 ml) で希釈し、飽和重曹水で中和後、クロロホルム-メタノール (1  
 0 : 1, v/v) で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に  
 10 溶媒留去して標題化合物 (22.27 g, crude) を淡黄色油状物として得  
 た (本化合物はこれ以上精製することなく次の反応に用いた。)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19-1.32 (m, including  
 t at δ 1.24, J=7.6 Hz, total 5H), 1.38-  
 1.52 (m, 3H), 1.83 (br s, 1H, NH), 1.95-2.1  
 15 3 (m, 5H), 2.25 (m, 1H), 2.87 (dd, J=5.2, 11.  
 6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=1.6, 11.6 Hz, 1H), 3.1  
 5-3.32 (m, including s at δ 3.27, total  
 1 5H), 3.45 (dd, J=7.2, 9.2 Hz, 1H), 3.51 (d  
 d, J=4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.11 (q,  
 20 J=7.6 Hz, 2H).

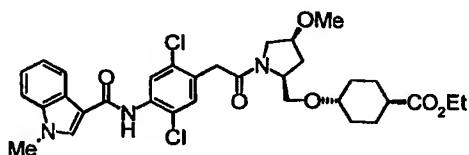
MS (ESI); m/z : 286 (M<sup>+</sup> + 1).

## [参考例 2]

トランス-4-( (2S, 4S) -1-{2,5-ジクロロ-4-[(1-メチ



ルインドールー 3-イル) カルボキサミド] フェニル} アセチルー 4-メトキシ  
 ピロリジンー 2-イル) メトキシヘキサンー 1-カルボン酸エチルエステル



- トランスー 4- ( (4 S) -メトキシー (2 S) -ピロリジニルメトキシ) シ  
 5 クロヘキサンカルボン酸エチルエステル (20.1 g, 70.47 mmol) を  
 DMF (400 ml) 中、室温で攪拌下に 2, 5-ジクロロ-4- [(1-メチ  
 ルー 1H-インドールー 3-イル) カルボキサミド] フェニル酢酸 (26.58  
 g, 70.47 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1-HOB  
 t) (1.90 g, 14.09 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.  
 10 86 g, 7.047 mmol) および 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロ  
 ピル) カルボジイミド塩酸塩 (20.26 g, 0.106 mmol) を加え、  
 反応混合液を室温でさらに 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (1000 ml)  
 1) で希釈し、1 N HCl で洗浄した。析出した不溶物を減圧下に濾別、クロロ  
 ホルム-メタノール (200 ml, 10 : 1, v/v) で洗浄した。濾液を飽和  
 15 重曹水洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた  
 残留物をシリカゲル (1.2 kg) を用いたカラムクロマトグラフィーにて精製  
 し、クロロホルム-酢酸エチル (4 : 1, v/v) 流分より標題化合物 (45.  
 35 g, 99.8%) を淡黄色アモルファスとして得た。

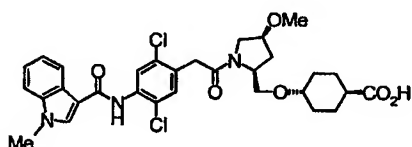
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.14-1.33 (m, 6H), 1.36-  
 20 1.55 (m, 2H), 1.92-2.14 (m, 4H), 2.15-2.43  
 (m, 2H), 3.18-3.35 (m, including 2s, at  
 δ 3.30, 3.33, total 8H), 3.44-3.58 (m, 2  
 H), 3.62-4.03 (series of m, including s  
 at δ 3.86, total 8H), 4.09 (q, J=6.8 Hz,

2 H), 4.25 (m, 1 H), 7.19–7.45 (series of m, total 4 H), 7.78 (s, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.22 (brd,  $J=3.2$  Hz, 1 H), 8.77 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H).

5 MS (ESI);  $m/z$ : 644 ( $M^+ + 1$ ).

### [参考例 3]

トランス-4-((2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチ  
ルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メトキシ  
10 ピロリジン-2-イル)メトキシヘキサン-1-カルボン酸



トランス-4-((2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[(1-メ  
チルインドール-3-イル)カルボキサミド]フェニル}アセチル-4-メトキシ  
シピロリジン-2-イル)メトキシヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル  
15 (45.35 g, 70.4 mmol) に THF (250 ml) およびメタノール  
(50 ml) および 1 N NaOH (250 ml) を加え、反応混合液を 18 時間  
攪拌し、さらに 50℃ で 1 時間攪拌した。反応液を 0℃ で冷却し、弱酸性になる  
まで 1 N HCl を加えた。混合液をクロロホルム-メタノール (10 : 1, v/  
v) にて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去  
20 した。得られた粗結晶を酢酸エチル-メタノール (1.5 L, 2 : 1, v/v)  
から再結晶し、標題化合物 (30.1 g, 69.1%) を微細針状結晶として得  
た。

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 2940, 1727, 1598.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.09–1.43 (m, 4 H), 1.80

-2. 22 (m, 7H), 3. 10-4. 30 (series of m, including s at  $\delta$  3. 89, total 12H), 7. 21 (dd,  $J=7. 6, 7. 6$  Hz, 1H), 7. 28 (dd,  $J=7. 6, 7. 6$  Hz, 1H), 7. 49 and 7. 52 (2S, total 1H), 7. 56 (d,  $J=7. 6$  Hz, 1H), 7. 89 and 7. 90 (2S, total 1H), 8. 15 (d,  $J=7. 6$  Hz, 1H), 8. 30 (s, 1H), 9. 37 (s, 1H), 12. 04 (brs, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

MS (ESI);  $m/z$ : 616 ( $M^+ + 1$ ).

Anal;

10 Calcd: for  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0. 75\text{H}_2\text{O}$ : C, 59. 10; H, 5. 84; N, 6. 67; Cl, 11. 25.

Found: C, 58. 93; H, 5. 45; N, 6. 70; Cl, 11. 64.

15 [参考例4]

(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル) 酢酸 (20)



(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル) 酢酸エチルエステル (14)

(4. 36 g, 17. 57 mmol) にエタノール (30 ml) および 1N NaOH (35 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、反応液がおよそ半量になるまで減圧下で濃縮した。これに、冷却下に 1N HCl (36 ml) を加え、析出結晶を減圧下に濾取した。結晶を水洗後、風乾した。得られた粗結晶を酢酸エチル: クロロホルム: メタノール (5: 5: 2, v

／v／v， 120ml）に溶解し、これを減圧下にろ過後、濾液を減圧下に濃縮した。析出結晶をヘキサンで洗浄し、減圧乾燥して（4-アミノ-2,5-ジクロロフェニル）酢酸（20）（3.69g, 96%）を微細プリズム結晶として得た。

5 融点（未補正）：153-163℃.

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3373, 3249, 1697, 1599.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 5.33 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.16 (1H, s).

MS (ESI-Neg a.)  $m/z$  : 218 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

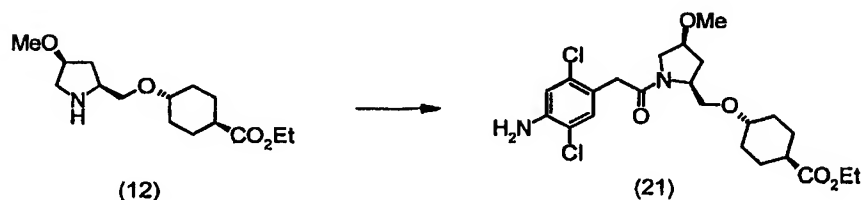
10 Anal.

Calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$  : C, 43.66; H, 3.21; N, 6.37.

Found : C, 43.54; H, 3.21; N, 6.37.

15 [参考例5]

トランス-4-[(2S, 4S)-1-(4-アミノ-2,5-ジクロロフェニル)アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル (21)



20 トランス-4-[(2S, 4S)-4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル (12) (1.21g, 5.45mmol)、(4-アミノ-2,5-ジクロロフェニル)酢酸 (20) (1.2g, 5.45mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (700mg,

5. 7 3mmol) および触媒量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾールをDMF (50ml) 中、室温攪拌中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.25g, 6.54mmol) を加え、反応混合液を室温で15時間攪拌した。反応液を氷水 (100ml) に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄 (2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：酢酸エチル (9:1~4:1, v/v) 流分よりトランス-4-[(2S, 4S)-1-(4-アミノ-2, 5-ジクロロフェニル) アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル] メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル (21) (2.48g, 94%) を無色固形物として得た。

融点 (未補正) : 113-118°C

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3464, 3303, 3182, 1726, 1633.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22-1.26 (5H, m), 1.42-1.48 (2H, m), 1.95-1.99 (5H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 3.22-4.12 (14H, m), 6.78 (1H, m), 7.18 (1H, m).

MS (ESI) ;  $m/z$  : 488 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

Anal. ;

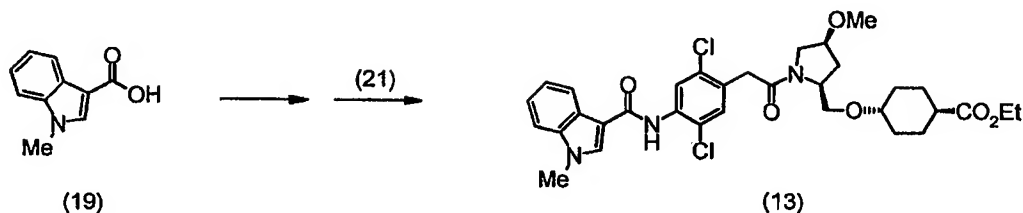
Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$  : C, 56.88; H, 6.62; N, 5.75.

Found : C, 56.57; H, 6.62; N, 5.64.

#### [参考例6]

トランス-4-[(2S, 4S)-1-{2, 5-ジクロロ-4-[(1-メチルインドール-3-イル) カルボキサミド] フェニル} アセチル-4-メトキシ

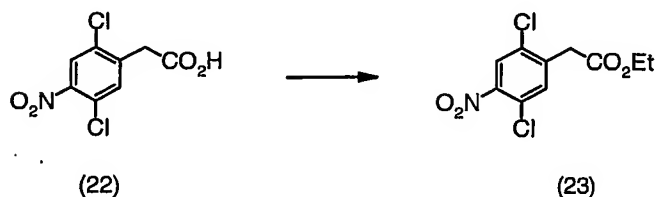
ピロリジン-2-イル) メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル (13)



1-メチルインドール-3-カルボン酸 (19) (150 mg, 0.86 mmol) および 1,2-ジクロロエタン (3 ml) を氷水浴で冷却攪拌下に塩化オキザリル (0.095 ml, 1.07 mmol) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下に乾固した。得られた結晶を 1,2-ジクロロエタン (3 ml) に溶解し、これをトランス-4-[(2S, 4S)-1-(4-アミノ-2,5-ジクロロフェニル)アセチル-4-メトキシピロリジン-2-イル]メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸エチルエステル (21) (348 mg, 0.714 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (15 ml) 溶液に冷却攪拌下で加えた。添加終了後、反応混合液を 10 時間攪拌下に加熱還流した。反応液を冷却後、水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：酢酸エチル (9 : 1 ~ 3 : 1, v/v) 流分より標題化合物 (350 mg, 76%) を結晶性粉末として得た。本方法で得られた化合物の各種スペクトラルデータは先に示した方法で得たものと一致した。

〔参考例 7〕

(2,5-ジクロロ-4-ニトロフェニル) 酢酸エチルエステル (23)



(2, 5-ジクロロ-4-ニトロフェニル) 酢酸 (22) (Valerie K. Chamberlain and R. L. Wain. Ann. appl. Biol. (1971), 69, 65-72.) (500mg, 2.0mmol) をエタノール (10ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (50mg, 0.26mmol) を加えて60℃で2時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下に濃縮乾固して得られる残渣に飽和重曹水 (30ml) を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム流分より標題物 (505mg, 91%) を淡黄色結晶性粉末として得た。

融点 (未補正) 洗浄 : 50-55℃

IR (ATR)  $\text{cm}^{-1}$  : 3095, 1716, 1525, 1473, 1365, 1329, 1083.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (3H, t), 3.80 (2H, s), 4.21 (2H, m), 7.53 and 7.98 (each 1H, each s).

MS (ESI-Nega.)  $m/z$  : 278 ( $M^+-1$ ).

Anal. ;

Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_4$  : C, 43.19; H, 3.26; N, 5.04.

Found : C, 42.97; H, 3.15; N, 5.13.

[参考例8]

(4-アミノ-2, 5-ジクロロ-4-ニトロフェニル) 酢酸エチルエステル (14)



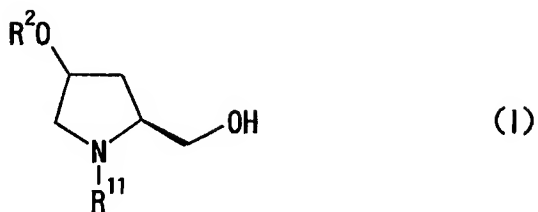
(2, 5-ジクロロ-4-ニトロフェニル) 酢酸エチルエステル (23) (40  
0 mg, 1.44 mmol)、酢酸ナトリウム・3水和物 (196 mg, 1.4  
4 mmol) および酢酸 (0.535 ml, 9.35 mmol) にエタノール  
5 (10 ml)、水 (5 ml) および鉄粉 (262 mg, 4.67 mmol) を加  
え、100℃で1時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、減圧下にセライトを用  
いて不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル (50  
ml) を加え、順次0.2N HCl, 飽和食塩水洗浄、無水硫酸ナトリウムにて  
乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られる残渣をシリカゲルを用いるカラムク  
10 ロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：酢酸エチル (3 : 1, v/v) 流  
分より標題物 (278 mg, 78%) を飴状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t), 3.61 (2H, s), 4.17 (2H, m), 6.79 and 7.16 (each 1H, each d).

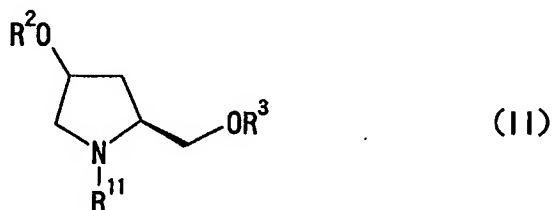


## 請求の範囲

## 1. 式 (I)

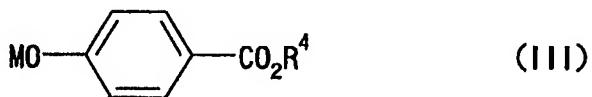


- 5 (式中、 $R^{11}$ は、アミノ基の保護基を意味し、 $R^2$ は、水素原子または水酸基の保護基を意味するが、両者が保護基である場合は同一の保護基とはならない。) で表わされる化合物に、塩基存在下、置換基を有していてもよいアリースルホニルクロリドまたは置換基を有していてもよいアルキルスルホニルクロリドを反応させ、得られる式 (I I)



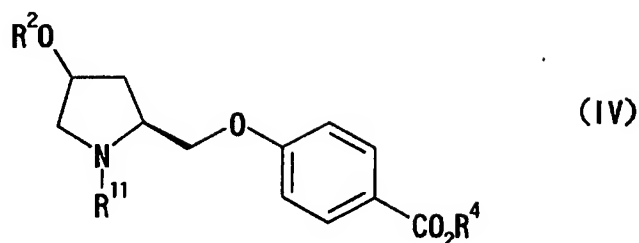
10 (式中、 $R^{11}$ および $R^2$ は、先と同義であり、 $R^3$ は、置換基を有していてもよいアリースルホニル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を意味する。)

で表わされる化合物に、式 (I I I)



15 (式中、 $R^4$ は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、Mは、アルカリ金属原子を意味する。)

で表わされる化合物を反応させることを特徴とする式 (I V)



(式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は先と同義である。)

で表わされる化合物の製造方法。

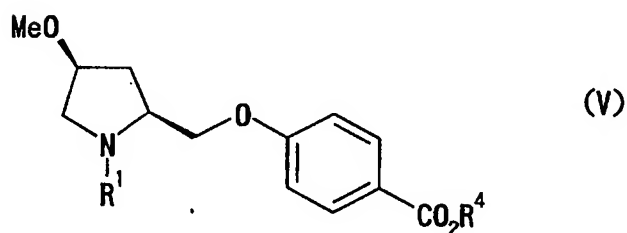
2.  $R^{11}$  が、ベンジルオキシカルボニル基である請求項 1 に記載の製造方法。

5      3.  $R^2$  が、水素原子である請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

4.  $R^3$  が、パラトルエンスルホニル基またはメタンスルホニル基である請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の製造方法。

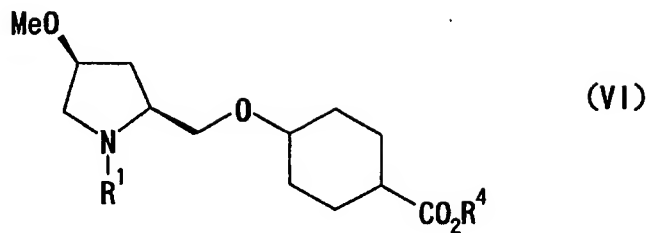
5.  $R^4$  が、メチル基またはエチル基である請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の製造方法。

10      6. 式 (V)



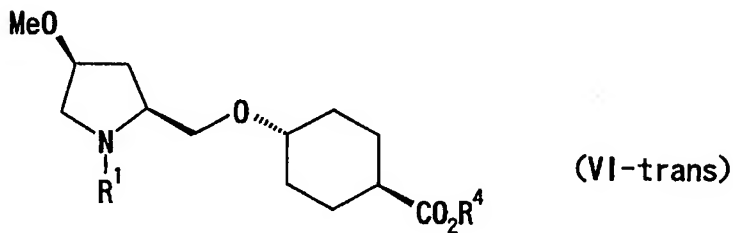
(式中、 $R^1$  は、水素原子またはアミノ基の保護基を意味し、 $R^4$  は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

15      で表わされる化合物を還元し、得られる式 (VI)



(式中、 $R^1$  および  $R^4$  は先と同義である。)

で表わされる化合物を、非プロトン性極性溶媒中、金属水素化物で処理した後に、異性体を分離することを特徴とする式 (VI-trans)



5

(式中、 $R^1$  および  $R^4$  は先と同義である。)

で表わされる化合物の製造方法。

7.  $R^1$  が、第三級ブトキシカルボニル基である請求項 6 に記載の製造方法。

8.  $R^4$  が、メチル基またはエチル基である請求項 6 または 7 に記載の製造方

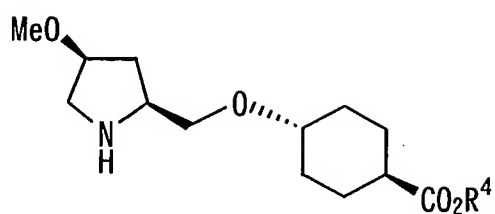
10 法。

9. 金属水素化物が、水素化ナトリウムまたは水素化リチウムである請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の製造方法。

10. 非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、またはジメチルスルホキシドである請求項 6 から 9 のいずれ

15 か一項に記載の製造方法。

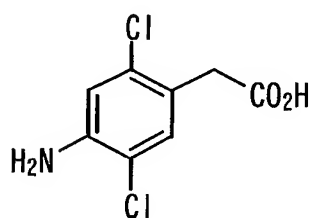
11. 式 (12)



(12)

(式中、 $R^4$ は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

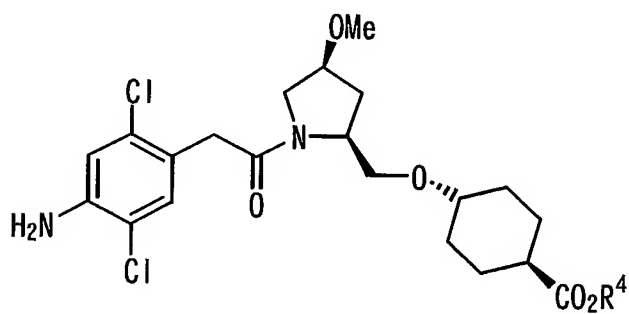
で表わされる化合物に、式(20)



5

(20)

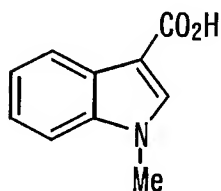
で表わされる化合物を縮合させ、得られる式(21)



(21)

(式中、 $R^4$ は、先と同義である。)

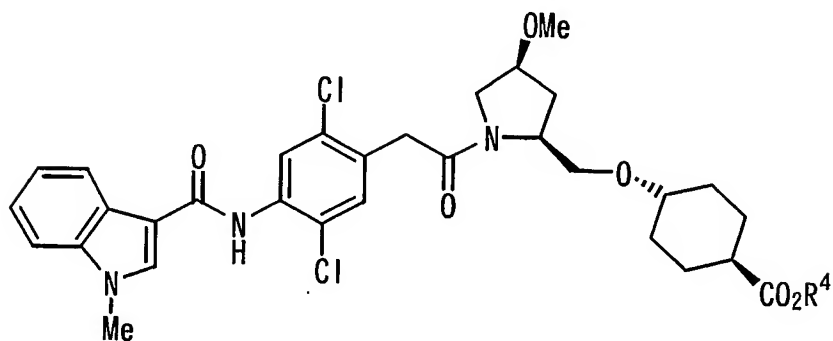
で表わされる化合物に、次式(19)



10

(19)

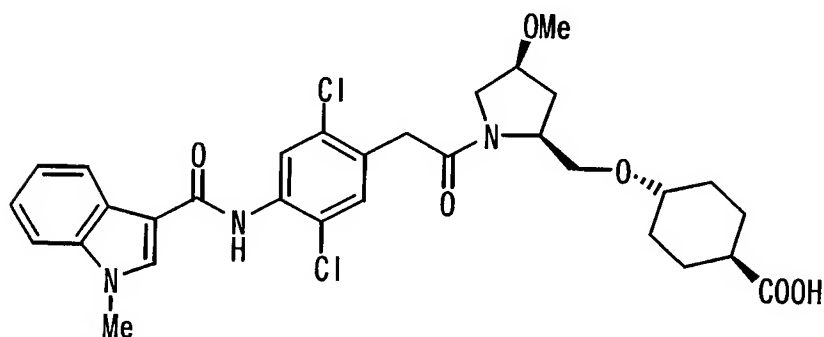
で表わされる化合物又はその反応性誘導体を反応させ、得られる式 (13)



(13)

(式中、 $\text{R}^4$ は、先と同義である。)

で表わされる化合物のエステルを切断することを特徴とする式 (1)

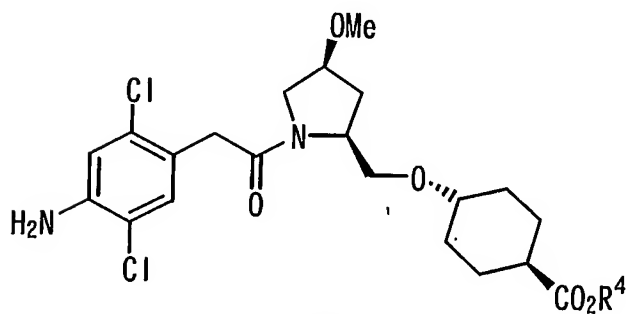


5

(1)

で表わされる化合物の製造方法。

12. 下記式 (21)



(21)

(式中、 $\text{R}^4$ は、置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有してい

てもよいアラルキル基を意味する。)   
で表わされる化合物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/04, 403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D207/04, 403/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 02/53534 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 July, 2002 (11.07.02), Claims; examples 11, 12, 20, 120, 122, 169 & CA 2430978 A & EP 1346982 A1	1-5 6-12
Y	JP 6-306025 A (Sankyo Co., Ltd.), 01 November, 1994 (01.11.94), Par. Nos. [0049] to [0103]; example 34 & CA 2110251 A & EP 600717 A1 & US 5556864 A	1-5
Y	JP 61-251635 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 08 November, 1986 (08.11.86), Full text & DE 3608080 A & US 4701565 A	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
23 June, 2004 (23.06.04)

Date of mailing of the international search report  
13 July, 2004 (13.07.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/006471

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

As a result of a search made through prior-art documents, it was found that the compound of the formula (IV) given in claim 1 and the compound of the formula (V) and compound of the formula (VI-trans) given in claim 6 all were known before the filing of this application.

Consequently, there is no special technical feature common among the subject matters of claims 1-5, the subject matters of claims 6-10, and the subject matters of claims 11 and 12.

Therefore, this international application involves these three inventions

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/04, 403/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D207/04, 403/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	WO 02/53534 A1' (第一製薬株式会社) 2002. 07. 11, 請求の範囲, 実施例11, 12, 20, 120, 122, 169 & CA 2430978 A & EP 1346982 A1	1-5 6-12
Y	JP 6-306025 A (三共株式会社) 1994. 11. 01, [0049]-[0103], 実施例34 & CA 2110251 A & EP 600717 A1 & US 5556864 A	1-5
Y	JP 61-251635 A (富士写真フイルム株式会社) 1986. 11. 08, 全文 & DE 3608080 A & US 4701565 A	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 06. 2004

国際調査報告の発送日

13. 7. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

關 政立

4C

8619

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

先行技術調査の結果、請求の範囲1の式 (I V) の化合物、請求の範囲6に記載の式 (V) の化合物及び式 (V I - t r a n s) の化合物は、いずれも本願出願前より公知のものであることが明らかとなった。

したがって、請求の範囲1-5に記載の発明と請求の範囲6-10に記載の発明と請求の範囲11-12に記載の発明の各間には、共通する特別な技術的特徴が存在しない。よって、この国際出願は上記3つの発明を包含する。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。